R Eichinger

München 1901

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt
der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn)

DIE HYPERPROLAKTINÄMIE BEIM MANN:

KLINIK UND THERAPIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Roswitha Eichinger
aus
Schwandorf

1981

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

meinen Eltern gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545801_0005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät München

Berichterstatter:	Prof.Dr.K.von Werder
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.E.Buchborn
Dekan:	Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 16. 7. 1981

Prolaktin wurde erst vor kurzem als eigenständiges laktotropes Hormon neben dem Wachstumshormon beim Menschen nachgewiesen (1, 2). Die Aufklärung der Struktur ist gelungen, es handelt sich um ein einkettiges Peptidhormon mit 198 Aminosäuren, 3 Disulfidbrücken und einem Molekulargewicht von 23000 (3). Die Möglichkeit, Prolaktin mit Hilfe des Radioimmunoassay spezifisch zu messen (2, 4), hat zu umwälzenden Veränderungen unseres Verständnisses der Reproduktions- und Hypophysen-Endokrinologie geführt. So gewinnt die Hyperprolaktinämie als Ursache der weiblichen Sterilität zunehmend an Bedeutung (5, 6). In der Literatur wird die Häufigkeit der Hyperprolaktinämie als Ursache von Amenorrhoe bzw. anovulatorischen Zyklen mit 10 bis 45% angegeben (7). Weiterhin hat sich gezeigt, daß ein Großteil der früher als endokrininaktiv angesehenen, sogenannten chromophoben Hypophysenadenom tatsächlich Prolaktin-sezernierende Adenome (Prolaktinome) darstellen (8, 9, 10). Nachuntersuchungen sowie prospektive Studien haben ergeben, daß es sich beim Prolaktinom um den häufigsten Hypophysentumor handelt (11). Im Gegensatz zur Hyperprolaktinämie ohne radiologischen Adenomnachweis bzw. Mikroadenom findet sich bei den großen Prolaktin-sezernierende Adenomen (Makroprolaktinomen), keine Geschlechtsspezifität (9) Beim hyperprolaktinämischen Mann ist das führende Symptom Libido- und Potenzverlust, zu dem sich im Gegensatz zur Frau praktisch immer die Zeichen der sellären bzw. suprasellären Raumforderung gesellen (8). Die Galaktorrhoe wird beim Mann selten beobachtet. Da Libido- und Potenzverlust zwar führende Symptome bei männlichen Hyperprolaktinämikern sind, selten aber Anlaß geben, daß der Patient den Arzt aufsucht, wird die Diagnose beim Mann in der Regel erst dann gestellt, wenn Kopfschmerzen, Gesichtsfeldausfälle oder klinische Symptome weiterer hypophysärer Partialausfälle zu verzeichnen sind.

Im Folgenden sollen anhand der Untersuchungsergebnisse von 57 hyperprolaktinämischen Männern die endokrinologischen Befun Klinik und die therapeutischen Möglichkeiten aufgezeigt werden

METHODEN

1. Endokrinologische Funktionsdiagnostik

Humanes Prolaktin (PRL) wurde mit einem homologen Doppelantikörper-Radioimmunoassay (12) bestimmt. Als Standard diente der MRC-Standard A-71/222, von dem 20 µE einem Nanogramm (ng) des VLS-Standards (NIH) entsprechen (13). Der Normalspiegel des Mannes liegt unter 450 µE/ml. Die Gonadotropine (LH, FSH), Thyreotropin (TSH) und humanes Wachstumshormon (hGH) wurden ebenfalls mit einem Doppelantikörper-Radioimmunoassay bestimmt (14). Ebenfalls Radioimmunoassays wurden für die Schilddrüsenhormone (T_4, TBG), Cortisol, Insulin und Testosteron verwendet (14, 15).

Für die Untersuchung der hypophysären Partialfunktionen wurden die Stimulationsteste mit TRH (200 µg), LRH (100 µg) und ACTH (250 µg Synacten^R) sowie der Insulin-Hypoglykämie-Test (0,15 E Altinsulin pro kg Körpergewicht) eingesetzt (14, 16). Der orale Glukosetoleranztest (OGTT) wurde mit 100 g Glukose durchgeführt. Die Stimulationsteste mit den Releasinghormonen bzw. ACTH erfolgten gleichzeitig, wobei vor und 30 Minuten nach Injektion Blutproben für PRL-, TSH-, LH- und FSH- sowie Cortisol- und hGH-Bestimmungen abgenommen wurden. Darüber hinaus wurden die basalen Schilddrüsenhormon-Spiegel sowie die Cortisol- und hGH-Spiegel während des Insulin-Hypoglykämie-Testes bestimmt (Blutzucker unter 40 mg%).

2. Radiologische Diagnostik

Bei allen Patienten erfolgte neben einer Schädelaufnahme in zwei Ebenen eine Sellatomographie (2 bzw. 5 mm-Schichten). Ein Mikroadenom wurde radiologisch auf Grund einer pathologischen Konfiguration der Sella bei normaler Sellagröße von einem Makroadenom unterschieden, bei dem eine allgemeine Vergrößerung der Sella turcica festgestellt wurde, die auf eine Adenomgröße mit einem Durchmesser über 10 mm schließen ließ (17).

Seit 1976 wurde bei allen Patienten mit pathologischer Sella veränderung auch eine Computertomographie des Schädels durch geführt.

3. Ophthalmologische Diagnostik

Bei allen Patienten mit pathologischer Veränderung der Sella turcica wurde der Augenhintergrund sowie das Gesichtsfeld untersucht.

PATIENTEN

Insgesamt wurden 57 Patienten untersucht, wobei die Hyperprolaktinämie durch mehrere Bestimmungen der basalen Prolakt spiegel (morgendliche Blutabnahme an verschiedenen Tagen) gesichert wurde. Eine medikamentöse Ursache der PRL-Mehrsekr tion war in jedem Fall ausgeschlossen. Das mittlere Alter der Patienten betrug 38 Jahre, der jüngste Patient war 17, der älteste Patient 75 Jahre alt. Zwischen Mikro- und Makroprolaktinom-Trägern bestand kein signifikanter Altersunterschied. Bei 49 Patienten zeigte sich schon in der seitlichen Schädelaufnahme eine deutliche Vergrößerung der Sella turcic (Makroprolaktinom), bei 4 Patienten waren nur diskrete Veränderungen der Sellakonfiguration als Hinweis auf ein Mikroadenom nachweisbar (Abb.1). Bei einem dieser Patienten ließ sich mit der Computertomographie sowie der Pneumencephalographie eine leere Sella nachweisen. Vier weitere Patienten hatten auch bei der Sella-Tomographie keinen Hinweis auf eine intraselläre Raumforderung. Die bei 52 Patienten durchgeführte Computertomographie des Schädels erbrachte bei 39 der Patienten mit Makroprolaktinomen den Nachweis auf eine supraselläre Extension. Bei 13 Patienten (davon 8 mit Makroprolaktinomen) war das CT des Schädels unauffällig. Bei 51 perimetrisch untersuchten Patienten fand sich bei 30 ein pathologisch verändertes Gesichtsfeld (ausschließlich Makroprolaktinome),

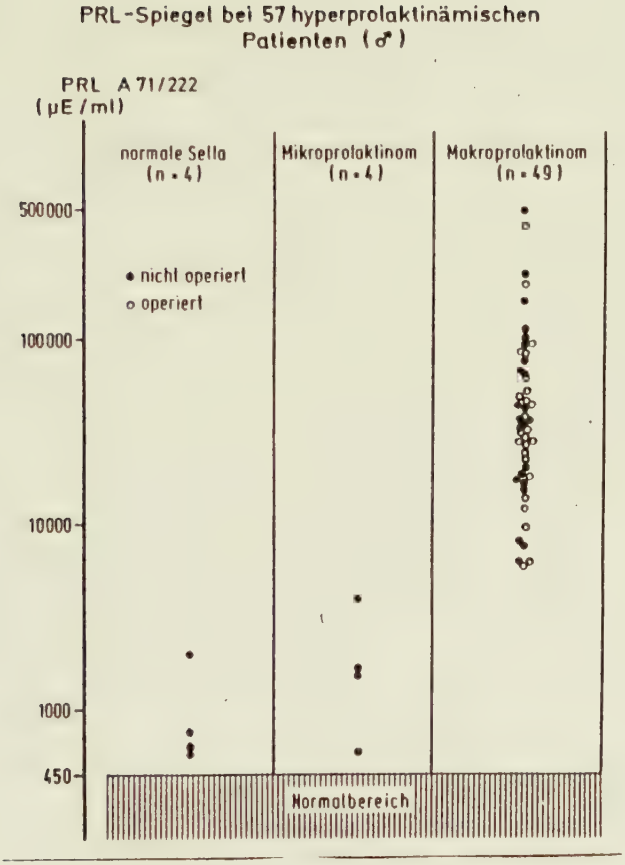

Abb. 1: Prolaktin-Spiegel bei 57 hyperprolaktinämischen männlichen Patienten, aufgeteilt nach radiologischem Befund.

Tab. 1: Klinische und endokrinologische Befunde bei 57 männlichen Patienten mit Hyperprolaktinämie.

		n	$\bar{x} \pm SE$	
PRL (µE/ml)	alle	57	61413 ± 12638	(582 - 498075)
	Makro-	49	71203 ± 14232	(5943 - 498075)
	Mikro-	8	1604 ± 385	(582 - 3900)

FUNKTIONSTESTE		PATHOLOGISCH		NORMAL (%)
PRL-Anstieg	(TRH)	57	91,2 (vermindert)	8,8
hGH-Anstieg	(IHT)	57	82,5 („)	17,5
	(ACTH)	57	38,6 („)	61,4
Cortisol-Anstieg	(IHT)	56	46,4 („)	53,6
T_3, T_4 basal		57	33,3 („)	66,7
TSH-Anstieg	(TRH)	57	33,3 („)	66,7
LH/FSH-Anst.	(LRH)	57	85,9 („)	14,1
Testosteron basal		55	87,2 („)	12,8
Insulin-	(OGTT)	38	44,7 (überhöht)	55,3
Blutzucker-Anstieg		42	52,3 („)	47,6

KLINIK			
CT-Scan	52	75	25
Perimetrie	51	58,8	41,2
Hypogonadismus	50	90	10
Libido/Potenz	57	98,2	1,8
Gynaekomastie	57	28	72
Galaktorrhoe	57	14	86
Diabetes insipidus	57	10,5	89,5
Alter (Jahre)	57	38 ± 1,7 (16 - 75)	

bei 21 Patienten, davon 18 Patienten mit Makroprolaktinomen, waren die Gesichtsfelder normal. Bei allen Patienten mit pathologischen Perimetriebefunden ließ sich im CT des Schädels eine supraselläre Extension nachweisen.

Bei 24 Patienten mit Makroprolaktinomen war bereits vor der jetzigen Untersuchung eine Hypophysenoperation wegen einer suprasellär extendierenden Raumforderung durchgeführt worden, zwei wurden zusätzlich postoperativ bestrahlt, bevor auf Grund der PRL-Spiegel die Diagnose eines Prolaktinoms gestellt wurde.

Mit Ausnahme von einem Patienten ließen sich bei allen Libido- und Potenzbeschwerden mit einer durchschnittlichen Dauer von 7 bis 8 Jahren erfragen. Bei 16 Patienten fand sich zum Zeitpunkt der Untersuchung eine ein- oder beidseitige Gynaekomastie, 13 dieser Patienten hatten Makroprolaktinome, wobei bei acht dieser Patienten zusätzlich eine Galaktorrhoe provozierbar war (s.Tab.1).

Die mittleren PRL-Spiegel bei Patienten mit Makroprolaktinomen (N=49) betrugen 71203 $\pm$ 14232 µE/ml, bei Mikroprolaktinom-Trägern (N=8) 1604 $\pm$ 385 µE/ml.

Die Hypophysenvorderlappen-(HVL)-Funktion war partiell eingeschränkt bei 35 Patienten, eine komplette HVL-Funktionsstörung fand sich bei 16 Patienten mit Makroprolaktinomen. Bei 6 Patienten (2 Makro-, 4 Mikroprolaktinome) fand sich eine völlig normale HVL-Funktion. Ein Diabetes insipidus wurde nur bei 6 Patienten mit Makroprolaktinomen beobachtet, wobei alle sechs schon vorher operiert worden waren.

ERGEBNISSE

1. Klinische und endokrinologische Befunde vor und nach Operation

Bei 27 Patienten lag der mittlere PRL-Spiegel praeoperativ bei 52934 $\pm$ 9890 µE/ml (Tab.2). Bei 4 dieser Patienten war allerdings schon früher wegen einer sellären Raumforderung eine

Tab. 2: Klinische und endokrinologische Befunde bei 27 hyperprolaktinämischen Patienten vor und nach Operation.

		n	$\bar{x} \pm SE$	
PRL (µE/ml)	vor	27	52934 ± 9890	(6019 - 226680)
	nach	27	17161 ± 4488	(634 - 95834)

FUNKTIONSTESTE		PATHOLOGISCH vor		nach (%)
PRL-Anstieg (TRH)	27	92,5	(vermindert)	85,1
hGH-Anstieg (IHT)	27	77,7	(„)	74,0
Cortisol-Anstieg (ACTH)	26	23,0	(„)	19,2
Cortisol-Anstieg (IHT)	27	29,6	(„)	25,9
T_3, T_4 basal	27	14,8	(„)	14,8
TSH-Anstieg (TRH)	27	14,8	(„)	14,8
LH/FSH-Anst. (LRH)	27	92,5	(„)	66,6
Testosteron basal	25	76	(„)	-
Insulin-Blutzucker-Anstieg (OGTT)	20	35	(überhöht)	35
	21	42,8	(„)	23,8

KLINIK			
CT-Scan	27	100	55,5
Perimetrie	27	51,8	33,3
Hypogonadismus	27	74	74
Libido/Potenz	27	100	92,5
Gynaekomastie	27	33,3	33,3
Galaktorrhoe	27	22,2	18,5
Diabetes insipid.	27	0	3,7

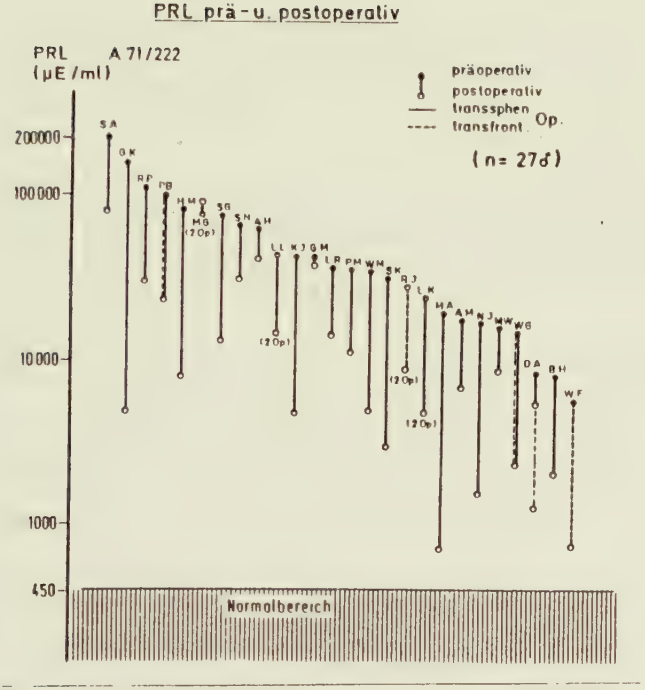

Abb. 2: Prae- und postoperative Prolaktin-Spiegel bei 27 männlichen Prolaktinom-Patienten. Die Initialen der Patienten sind jeweils am Kopf der Balken angegeben. Praeoperative Werte sind durch geschlossene, postoperative Werte durch offene Kreise dargestellt.

Hypophysenoperation durchgeführt worden. Die individuellen PRL-Spiegel sind aus Abbildung 2 zu entnehmen. Bei vierzehn Patienten ließen sich praeoperativ Gesichtsfelddefekte nachweisen (Tab. 2), wobei allerdings bei allen Patienten durch die Computertomographie eine supraselläre Adenomextension nachgewiesen werden konnte. Die Sella war in jedem Fall vergrößert.

Libido- und Potenzbeschwerden bestanden bei allen Patienten vor der Operation; eine Gynaekomastie ließ sich bei neun, mit gleichzeitiger Galaktorrhoe bei sechs Patienten nachweisen.

Eine Störung der HVL-Partialfunktionen ließ sich bei 24 der Patienten durch die endokrinologische Funktionsdiagnostik dokumentieren (Tab. 2), eine Diabetes insipidus war in keinem Fall nachweisbar.

Fünfundzwanzig Patienten wurden transsphenoidal operiert, wobei bei drei Patienten zur Ausräumung parasellärer Adenomreste ein transfrontaler Eingriff nachgeschaltet war. Bei zwei wurde allein ein transfrontaler Eingriff durchgeführt. Eine Normalisierung der PRL-Spiegel konnte bei keinem der Patienten erreicht werden, allerdings zeigte sich mit wenigen Ausnahmen ein deutlicher Abfall der PRL-Spiegel (Abb. 2), die im Mittel auf 17161 $\pm$ 4488 µE/ml abfielen (Tab. 2). Eine Besserung der Gesichtsfeldbefunde ließ sich bei neun, eine völlige Normalisierung bei fünf Patienten durch den operativen Eingriff erzielen (Tab. 2). Computertomographisch ließ sich bei 13 Patienten ein Rückgang der supraselläre Adenomextension dokumentieren, bei 12 Patienten war supraselläre kein Adenomgewebe mehr nachweisbar.

Eine Besserung von Libido und Potenz war bei 9 Patienten zu beobachten, bei 3 Patienten sistierte die Galaktorrhoe. Allerdings ließ sich durch die endokrinologische Funktionsdiagnostik nur in einem Fall eine Normalisierung der HVL-Funktionen dokumentieren, bei 5 Patienten kam es zu einem

weiteren Ausfall von HVL-Partialfunktionen, in einem Fall entwickelte sich ein behandlungsbedürftiger Diabetes insipidus.

2. Klinische und endokrinologische Befunde vor und nach Bestrahlung

Die PRL-Spiegel von 11 hypophysenoperierten Patienten mit Makroprolaktinomen lagen vor der Bestrahlung zwischen 2416 und 94288 µE/ml (30443 ± 8447 µE/ml, Tab. 3). Sechs der Patienten waren transfrontal, sieben transsphenoidal, davon 4 Patienten mehrfach operiert worden. Auch nach diesen Eingriffen fand sich bei 5 Patienten ein eingeschränktes Gesichtsfeld, bei diesen und zwei weiteren Patienten ließ sich computertomographisch suprasellär Adenomgewebe nachweisen.

Libido- und Potenzbeschwerden bestanden bei allen, eine Gynaekomastie bei einem der Patienten (Tab. 3). Bei sechs Patienten bestand eine komplette HVL-Insuffizienz, in einem Fall zusätzlich ein Diabetes insipidus. Bei den Übrigen ließen sich durch die endokrinologische Funktionsdiagnostik partielle HVL-Ausfälle nachweisen (Tab. 3).

Die Patienten wurden alle mit 5000 rad von einer Hochvoltquelle (18 MeV) fraktioniert (200 rad/d) hypophysenbestrahlt. Die Prolaktin-Spiegel wurden in einem Zeitraum zwischen zwei und zwölf Monaten nach Ende der Bestrahlung mehrfach kontrolliert. Die PRL-Spiegel, mindestens sechs, maximal zwölf Monate nach der Bestrahlung, lagen zwischen 1727 und 60226 µE/ml (Abb. 3), im Mittel bei 24478 ± 6759 µE/ml. Nur bei sechs Patienten ließ sich ein deutlicher Abfall, bei vier Patienten keine Änderung bzw. sogar ein Anstieg der PRL-Spiegel nachweisen (Abb. 3). Eine Besserung des Gesichtsfeldes in der Perimetrie ließ sich in einem Fall, bei zwei ein Rückgang der supraselläre Extension computertomographisch nachweisen. Was die HVL-Funktion betrifft, so war klinisch keine Befundänderung zu beobachten, auch bei der endokrinologischen Funktions-

Tab. 3: Klinische und endokrinologische Befunde bei 11 hyperprolaktinämischen Patienten vor und nach Bestrahlung.

		n	$\bar{x} \pm SE$	
PRL (µE/ml)	vor	11	30443 ± 8447	(2416 - 94288)
	nach	11	24478 ± 6759	(1727 - 60226)

FUNKTIONSTESTE		PATHOLOGISCH		
		vor		nach (%)
PRL-Anstieg (TRH)	11	90,9	(vermindert)	90,9
hGH-Anstieg (IHT)	11	100	(„)	100
Cortisol-Anstieg (ACTH)	11	54,5	(„)	63,6
(IHT)	11	63,6	(„)	63,6
T_3, T_4 basal	11	63,6	(„)	63,6
TSH-Anstieg (TRH)	11	63,6	(„)	63,6
LH/FSH-Anst.(LRH)	11	81,8	(„)	81,8
Testosteron basal	11	81,8	(„)	-
Insulin-Blutzucker-Anstieg (OGTT)	9	45,4	(überhöht)	45,4
	10	45,4	(„)	45,4

KLINIK			
CT-Scan	11	63,6	63,6
Perimetrie	11	45,4	45,4
Hypogonadismus	11	81,8	81,8
Libido/Potenz	11	100	100
Gynaekomastie	11	9	9
Galaktorrhoe	11	0	0
Diabetes indipid.	11	9	9

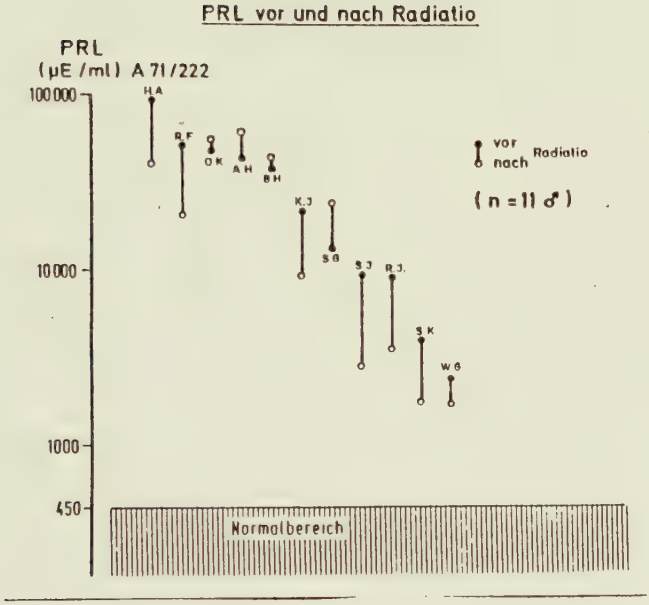

Abb. 3: Prolaktin-Spiegel vor und nach Bestrahlung (5000 rad) bei 11 männlichen Prolaktinom-Patienten. Die Initialen der Patienten sind jeweils am Kopf der Balken angegeben. Praeoperative Werte sind durch geschlossene, postoperative Werte durch offene Kreise dargestellt.

diagnostik trat erwartungsgemäß keine Besserung der HVL-Partialfunktionen ein, bei einem Patienten entwickelte sich eine sekundäre Nebennierenrinden-Insuffizienz.

3. Klinische und endokrinologische Befunde vor und nach Bromocriptin-Behandlung

Die PRL-Spiegel lagen bei 31 Patienten vor Bromocriptin-Gabe zwischen 761 und 408120 µE/ml, im Mittel bei 49310 ± 16742 µE/ml (Tab.4). Nur fünf dieser Patienten waren nicht operiert (Mikroadenome, siehe Abb.1), bei den übrigen 26 Patienten war entweder eine transsphenoidale, eine transfrontale oder 2 Hypophysenoperationen durchgeführt worden. Eine Bestrahlung war bei keinem dieser Patienten erfolgt. Bei 16 Patienten ließen sich in der Perimetrie Gesichtsfelddefekte nachweisen (Tab.4), deren Ursache eine supraselläre Adenomextension darstellte, die auch computertomographisch nachweisbar war. Bis auf einen Patienten hatten alle Libido- und Potenzstörungen, in sechs Fällen bestand eine Gynaekomastie, bei drei Patienten mit gleichzeitiger Galaktorrhoe.

Bei der endokrinologischen Funktionsdiagnostik ließen sich bis auf 2 Patienten in jedem Fall HVL-Partialausfälle nachweisen, bei 12 Patienten bestand eine komplette HVL-Insuffizienz, bei drei zusätzlich ein Diabetes insipidus (Panhypopituitarismus).

Eine Normalisierung der PRL-Spiegel ließ sich bei 18 der Patienten durch Bromocriptin (Tagesdosis: 2,5 - 60 mg) erreichen. Ein Abfall der PRL-Spiegel wurde in jedem Fall beobachtet (Abb.4). Eine Besserung der Einschränkung des Gesichtsfeldes ließ sich bei 2 Patienten nach Bromocriptinbehandlung nachweisen, bei einem Patienten ließ sich nach 1 1/2-jähriger Bromocriptin-Therapie computertomographisch kein Adenomgewebe oberhalb der Sellaeingangsebene mehr nachweisen.

Tab. 4: Klinische und endokrinologische Befunde bei 31 hyperprolaktinämischen Patienten vor und während Bromocriptin-Behandlung.

		n	$\bar{x} \pm$ SE	
PRL (µE/ml)	vor	31	49310 ± 16742	(761 - 408120)
	während	31	3236 ± 1480	(96 - 36320)
Bromocriptin	mg/d	31	14 ± 2,3	(2,5 - 60)
	Monate	31	7,7 ± 1,2	(1 - 28)

FUNKTIONSTESTE		PATHOLOGISCH vor	während (%)
PRL-Anstieg	(TRH) 31	93,5 (vermindert)	90,3
hGH-Anstieg	(IHT) 31	83,8 („)	80,6
Cortisol-Anstieg	(ACTH) 30	50 („)	46,6
	(IHT) 31	51,6 („)	48,3
T_3, T_4 basal	31	38,7 („)	41,9
TSH-Anstieg	(TRH) 31	38,7 („)	41,9
LH/FSH-Anst.	(LRH) 31	87,1 („)	80,6
Testosteron basal	28	96,4 („)	-
Insulin-Blutzucker-Anstieg	(OGTT) 26	50 (überhöht)	34,6
	28	60,7 („)	42,8

KLINIK			
CT-Scan	29	34,4	31,0
Perimetrie	31	51,6	45,1
Hypogonadismus	29	90,3	90,3
Libido/Potenz	30	100	83,3
Gynaekomastie	31	19,3	19,3
Galaktorrhoe	31	9,6	6,4
Diabetes insipid.	31	9,6	0

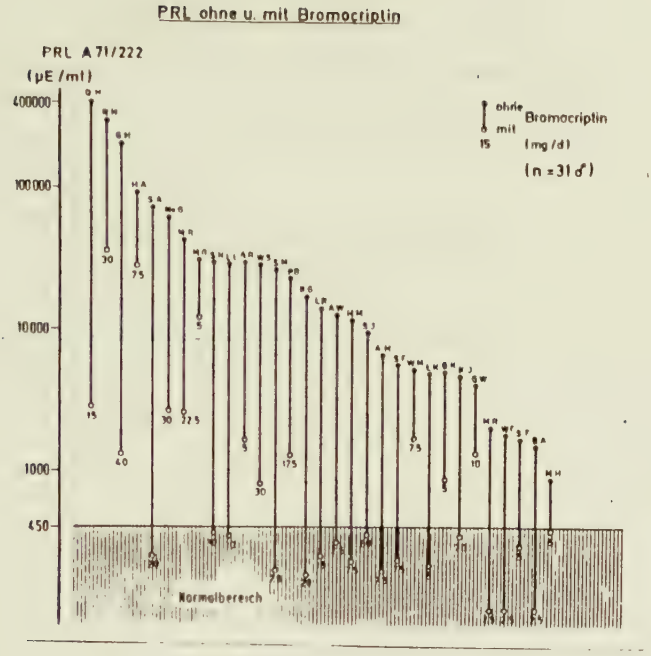

Abb. 4: Prolaktin-Spiegel vor und nach Bromocriptin-Behandlung bei 31 männlichen Prolaktinom-Patienten. Die Initialen der Patienten sind jeweils am Kopf der Balken, die Bromocriptin-Dosis am Fuß angegeben. Die Prolaktin-Spiegel vor Behandlung sind durch geschlossene, die nach Behandlung durch offene Kreise dargestellt.

In fünf Fällen kam es zu einer Normalisierung von Libido und Potenz, bei weiteren 15 Patienten waren die sexuellen Funktionsstörungen gebessert. In einem Fall war die Gynaekomastie mit Galaktorrhoe rückläufig, bei einem weiteren Patienten sistierte die Galaktorrhoe. Der vor der Therapie bestehende Diabetes insipidus war bei 3 Patienten unter Bromocriptin nicht mehr behandlungsbedürftig.

In der endokrinologischen Funktionsdiagnostik ließ sich bei zwei Patienten eine wiederhergestellte Gonadotropin-Sekretion, bei zwei weiteren eine Normalisierung sämtlicher Partialfunktionen nachweisen. Bei fünf Patienten kam es unter Bromocriptin-Gabe zu einer Normalisierung der gestörten Glukosetoleranz bei gleichzeitigem Abfall der Insulin-Spiegel (Tab. 4).

DISKUSSION

Prolaktin ist bei allen bisher untersuchten Spezies nachweisbar (18). Dabei erfüllt es sehr unterschiedliche biologische Aufgaben, weshalb es auch als "Vielzweckhormon" bezeichnet wurde (19). Beim Menschen liegt die Bedeutung des Prolaktin ausschließlich auf dem Gebiet der Reproduktion. So stimuliert es die weibliche Brustdrüse, die Galaktopoese und Laktogenese (20) und hat einen luteotropen Effekt. Eine physiologische Bedeutung des PRL bei der Regulation der männlichen Gonadenfunktion ist nicht bekannt.

Im Gegensatz zu einer verminderten PRL-Sekretion hat die gesteigerte PRL-Sekretion, die Hyperprolaktinämie, bei beiden Geschlechtern eine pathophysiologische Bedeutung. So ist die Hyperprolaktinämie bei der Frau in 10 bis 45 % der Fälle die Ursache von Zyklusstörungen, Amenorrhoe bzw. anovulatorischer Sterilität. Die Hyperprolaktinämie des Mannes, die ebenfalls zum Hypogonadismus mit Libido- und Potenzstörungen führt, ist vergleichsweise selten zu beobachten (8, 9).

Die Hyperprolaktinämie bei normaler Sella oder radiologischen Hinweisen auf ein Mikroprolaktinom, die häufigste Form der Hyperprolaktinämie bei der Frau, ist beim Mann extrem selten (9). Im Gegensatz dazu finden sich große, die Sella destruierende bzw. zum Teil invasiv wachsende Prolaktinome bei beiden Geschlechtern nahezu gleich häufig (9). Früher nahm man an, daß die Hyperprolaktinämie ohne wesentliche Veränderung der Sella turcica bei der Frau in der Regel wegen charakteristischer Symptome frühzeitig entdeckt würde, wohingegen beim Mann diese Diagnose erst im Stadium der klinisch-relevanten Raumforderung im Bereich der Sella turcica gestellt würde. Allerdings hat die routinemäßige Prolaktin-Bestimmung bei Patienten mit Infertilität (21), bei Patienten mit Zeichen des Hypogonadismus, noch die Prolaktin-Bestimmung bei Patienten mit psychogener Impotenz (22) eine Hyperprolaktinämie als häufige Ursache dieser Erkrankungen ergeben. Nach jetzigen Kenntnissen darf man davon ausgehen, daß die Hyperprolaktinämie bei normaler Sella turcica bzw. diskreter Sellaveränderung, d.h. das Mikroprolaktinom eine vornehmliche Erkrankung der Frau ist, wobei es sich bei Mikro- und Makroprolaktinomen wohl um zwei verschiedene Krankheitsbilder handelt. Schon aus epidemiologischen Gründen, aber auch aus Verlaufsbeobachtungen muß geschlossen werden, daß das Mikroprolaktinom ein Adenom mit geringer Proliferationstendenz ist und in der Regel nicht den Präkursor eines Makroprolaktinoms darstellt. Inwieweit physiologische Oestrogenspiegel bei der Frau einen permissiven Reiz für die Mikroprolaktinom-Entstehung darstellen, ist noch nicht zu übersehen. Da das morphologische Substrat für die Hyperprolaktinämie des Mannes in der Regel ein Makroprolaktinom darstellt, muß im Gegensatz zur Frau auch bei normaler Sella bzw. nur diskreten Sellaveränderungen an die Frühform eines Makroadenoms gedacht werden. Diese Überlegungen sollten in jedem Fall bei der Festlegung der Therapie der männlichen Hyperprolaktinämie mit eingehen.

Klinisch standen bei den 57 von uns untersuchten hyperprolaktinämischen Männern Störungen von Libido und Potenz ganz im Vordergrund, was nur von einem Patienten verneint wurde. Allerdings

konnten diese Störungen bei einem Großteil der Patienten erst bei der Anamneseerhebung erfragt werden. Bei diesen Patienten war der Grund der ärztlichen Konsultation eine Störung der Visusfunktion, die bei 30 von 51 Patienten nachgewiesen werden konnte. Eine Gynaekomastie fand sich bei knapp 30%, eine provozierbare Galaktorrhoe bei 14%. Klinische Hinweise für Hypophysenvorderlappen-Funktionsausfälle über die Gonadenstörung hinaus ließen sich bei keinem Patienten vor einer Therapie nachweisen. Der Diabetes insipidus fand sich ebenfalls nur nach vorausgegangener Operation.

Im Gegensatz zur Klinik ließ sich durch die endokrinologische Funktionsdiagnostik allerdings bei einem Großteil der Patienten Partialausfälle nachweisen. Bei 61% beschränkten diese sich auf die fehlende Stimulierbarkeit von Wachstumshormon und Gonadotropinen, bei 28% ließ sich eine Einschränkung sämtlicher Partialfunktionen feststellen.

Auffällig häufig war eine gestörte orale Glukosetoleranz bei erhöhten Insulin-Spiegeln (23).

Die Prolaktin-Spiegel waren mit Ausnahme der Patienten mit Mikroadenomen deutlich erhöht und lagen in jedem Fall über 5000 µE/ml. Mit Ausnahme von 5 Patienten ließ sich bei keinem eine Stimulation der Prolaktin-Sekretion durch TRH beobachten.

Mit Ausnahme der 8 Mikroprolaktinom-Patienten fand sich in der seitlichen Schädelaufnahme schon eine massive Erweiterung der Sella turcica, wobei bei 68% computertomographisch eine supraselläre Extension nachweisbar war.

Da Zeichen der sellären und suprasellären Raumforderung bei den Makroprolaktinom-Patienten ganz im Vordergrund standen, war die chirurgische Therapie, bei einigen Patienten auch in Annahme eines endokrin-inaktiven Adenoms, in jedem Fall der erste Schritt der Behandlung. Obwohl die transsphenoidale, in einigen Fällen auch transfrontale Operation zu einer deutlichen

Besserung von Gesichtsfelddefekten führte und in der Computer-Tomographie die Reduktion suprasellären Adenomgewebes nachgewiesen werden konnte, kam es in keinem Fall zu einer Normalisierung der Prolaktin-Spiegel. Dieser Befund weist darauf hin, daß in jedem Fall laktotrophes Adenomgewebe im Bereich der Sella turcica verblieben ist. Die deswegen durchgeführte alleinige Nachbestrahlung führte innerhalb des Beobachtungszeitraums von einem Jahr ebenfalls nicht zu einer Normalisierung der Prolaktin-Spiegel. Da nach der Bestrahlung häufig eine Bromocriptin-Therapie folgte, ließ sich nur bei 11 Patienten der Bestrahlungseffekt isoliert verfolgen, wobei nur bei 6 Fällen überhaupt ein signifikanter Abfall zu verzeichnen war.

Im Gegensatz zur Radiotherapie führte die Bromocriptin-Therapie zu einer eindrucksvollen Senkung der Prolaktin-Spiegel, bei 58% zu einer Normalisierung. Absetzen der Bromocriptin-Behandlung führte zu keinem Wiederanstieg der Prolaktin-Spiegel auf die Höhe vor Beginn der Behandlung, was als Folge der Verminderung laktotrophen Adenomgewebes gedeutet werden kann (24). So fand sich bei 3 Patienten eine deutliche Besserung,bei 2 Patienten eine Normalisierung von Gesichtsfelddefekten nachalle Langzeit-Bromocriptin-Behandlung, bei einem Patienten ließ sich nach 1 1/2-jähriger Bromocriptin-Therapie kein paraselläres Gewebe mehr nachweisen. Die Normalisierung der Prolaktin-Spiegel war begleitet durch eine eindrucksvolle Besserung von Libido und Potenz, die besonders bei den Mikroadenom-Patienten zum Ausdruck kam, die allein mit Bromocriptin behandelt wurden. Bei keinem der Patienten fand sich ein Anstieg der Prolaktin-Spiegel unter Bromocriptin, bei einem wurde allerdings nach Absetzen von Bromocriptin ein Wiederanstieg der Prolaktin-Spiegel auf Werte über den praetherapeutischen Spiegel hinaus beobachtet, begleitet von röntgenologischen Hinweisen auf ein Adenomrezidiv.

Auf Grund der Therapieergebnisse glauben wir folgende Schlüsse ziehen zu dürfen.

1. Die neurochirurgische Intervention ist die Therapie der Wahl bei männlichen Makroprolaktinom-Trägern. Sie führt in der Regel zu einer Beseitigung der suprasellären Adenomextension mit Normalisierung eventuell bestehender Gesichtsfelddefekte. Allerdings kann mit einer Normalisierung der Prolaktin-Spiegel nicht gerechnet werden.

2. Eine postoperative Bestrahlung des Prolaktinoms führt in den ersten 12 Monaten bei fast der Hälfte der Patienten zu keinem Abfall der Prolaktin-Spiegel. Inwieweit das auf eine reduzierte Strahlensensibilität der laktotrophen Makroadenome hinweist, ist nicht klar.

3. Im Gegensatz zur Bestrahlung führt die Prolaktin-inhibitorische Behandlung mit Bromocriptin bei einem Großteil der Patienten zur Normalisierung der Prolaktin-Sekretion, wobei die Suppression der Prolaktin-Spiegel auch nach Absetzen der Bromocriptin-Behandlung in der Regel persistiert. Dies zusammen mit ophthalmologischen und radiologischen Hinweisen auf eine Reduktion des Prolaktinomgewebes (25, 26) weist auf einen antiproliferativen Effekt der Bromocriptin-Behandlung hin. Letztere sollte deshalb bei allen männlichen Makroprolaktinom-Patienten postoperativ durchgeführt werden. Ob eine zusätzliche postoperative Radiatio sinnvoll ist, lassen unsere Ergebnisse nicht erkennen. Bei postoperativ extrem erhöhten Prolaktin-Spiegeln, chirurgisch nicht mehr angehbarem, supra- oder parasellär gelegenen Adenomgewebe halten wir eine postoperative Bestrahlungstherapie immer noch für indiziert, die allerdings in jedem Fall mit einer Bromocriptin-Therapie kombiniert werden sollte (27).

Bei Männern mit Hyperprolaktinämie und normaler Sella turcica oder nur diskreten Veränderungen der Sella,auf ein Mikroadenom hinweisend, ist eine primäre Bromocriptin-Therapie vertretbar. Allerdings sollte im Gegensatz zur Frau die Kontrolle der Prolaktin-Spiegel in kürzeren Abständen, d.h. alle 6 Monate, erfolgen. Ein Anstieg der Prolaktin-Spiegel bei gleicher

Bromocriptin-Dosis sollte eine erneute radiologische Untersuchung erforderlich machen, um ein eventuelles Prolaktinom-Wachstum frühzeitig zu erfassen. Diese Patienten sollten sofort einer chirurgischen Therapie zugeführt werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Siebenundfünfzig männliche Patienten mit Hyperprolaktinämie wurden untersucht. Bei 49 Patienten lag ein Makroprolaktinom vor, wobei bei 24 schon vor der ersten Bestimmung des Prolaktins eine Hypophysenoperation durchgeführt worden war, bei 8 Patienten ließ sich röntgenologisch ein Mikroprolaktinom bzw. keine Sellaveränderung nachweisen. Die Prolaktin-Spiegel schwankten zwischen 582 bis 498000 µE/ml, wobei bei allen Patienten mit Makroprolaktinomen, auch wenn eine Operation vorausgegangen war, die Prolaktin-Spiegel über 5000 µE/ml lagen. Klinisch standen Libido- und Potenzstörungen im Vordergrund, weniger Gynaekomastie und Galaktorrhoe. Allerdings waren Visusstörungen bei der Mehrzahl der Patienten das zum Arzt führende Symptom. Transsphenoidale bzw. transfrontale Operation führte in der Regel zu einer Besserung der Gesichtsfeldausfälle, in keinem Fall allerdings zur Normalisierung der Prolaktin-Spiegel. Die postoperative Bestrahlung hatte keinen signifikanten Einfluß auf die persistierende Hyperprolaktinämie. Die Bromocriptin-Behandlung allerdings führte bei der Mehrzahl der Patienten nicht nur zu einer eindrucksvollen Besserung der Hypogonadismus-Symptome, sondern auch zu einer Normalisierung der Prolaktin-Spiegel.

SUMMARY

Fifty-seven male patients with hyperprolactinemia have been investigated. Macroadenomas were found in 49 patients of whom 24 had received pituitary surgery before elevated PRL levels were discovered. In 8 patients radiology of the pituitary fossa revealed either evidence for a micro-adenoma or a completely normal sella turcica. Prolactin levels ranged from 582 to 498000 µU/ml. All patients with macroprolactinomas also those who had been operated before had PRL levels above 5000 µU/ml. Disturbances of libido and sexual potency were pr evalent in the majority of patients less frequently accompanied by gynaecomastia and galactorrhea. However, visual disturbances were the reason for the first visit to the doctor in the majority of patients. Pituitary surgery led to improvement of visual field defects though prolactin levels were never normalized. Postoperative radiotherapy had no significant influence on PRL levels. In contrast bromocriptine therapy led to normalization of PRL levels in the majority of patients accompanied by improvement of hypogonadal symptoms.

LITERATUR

1 Lewis, U.J., Singh, R.N.P., Seavey, B.K.: Human prolactin; isolation and some properties.
Biochem.Biophys.Res.Commun. 44, 1169 (1971)

2 Friesen, H., Tolis, G., Shiu, R., Hwang, P.: Studies on human prolactin: chemistry, radioreceptor assay and clinical significance. In: Human Prolactin.
Pasteels, J.L., Robyn, C. (eds.) Amsterdam,
Excerpta Medica 1973

3 Shome, B., Parlow, A.F.: Human pituitary prolactin (hPRL): The entire linear amino acid sequence.
J.Clin.Endocr. 45, 1112 (1977)

4 Sinha, Y.N., Selby, F.W., Lewis, U.J., VanderLaan, W.P.: A homologous radioimmunoassay for human prolactin.
J.Clin.Endocr. 36, 509 (1973)

5 Thorner, M.O.: Prolactin: Clinical physiology and the significance and management of hyperprolactinemia.
In: Clinical Neuroendocrinology. Martini, L.,
Besser, G.M. (eds.) p.319, New York, San Francisco,
London, Academic Press 1977

6 Rjosk, H.K., von Werder, K., Fahlbusch, R.: Hyperprolaktinämische Amenorrhoe.
Geburtsh.Frauenheilk, 36, 575 (1976)

7 Rjosk, H.K., Fahlbusch, R., von Werder, K.: Hyperprolaktinämie und Sterilität.
Arch.Gynecol. 228, 518 (1979)

8 Carter, J.N., Tyson, J.E., Tolis, G., van Vliet, S., Faiman, C., Friesen, H.G.: Prolactin-secreting tumors and hypogonadism in 22 men.
N.Engl.J.Med. 299, 847 (1978)

9 von Werder, K., Eversmann, T., Rjosk, H.K., Fahlbusch, R.: Treatment of hyperprolactinemia.
In: Central and Peripheral Regulation of Prolactin Function. Scapagnini, U., McLeod, R. (eds.)
Raven Press, New York, p. 253 , 1980

10 Franks, S., Nabarro, J.D.N., Jacobs, H.S.: Prevalence and presentation of hyperprolactinaemia in patients with "functionless" pituitary tumors.
Lancet I, 778 (1977)

11 von Werder, K., Rjosk, H.K.: Menschliches Prolaktin.
Klin.Wschr. 57, 1 (1979)

12 von Werder, K., Felixberger, F., Gottsmann, M., Kerner, W., Glöckner, B.: A homologous human prolactin (hPRL) radioimmunoassay with an antibody against "little" hPRL. In: Radioimmunoassay and Related Procedures in Medicine. Int.Atomic Energy Agency, Vienna, p.43,1978

13 Cotes, P.M.: Research standard A for human prolactin. In: Human Prolactin. Pasteels, J.L., Robyn, C. (eds.) Amsterdam, Excerpta Medica, 1973

14 von Werder, K.: Wachstumshormon- und Prolaktinsekretion des Menschen. US-Manuscript, Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien, 1975

15 Pickardt, C.R., Bauer, M., Horn, K., Kubiczek, Th., Scriba, P.C.: Vorteile der direkten Bestimmung des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG) in der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik. Internist, 18, 538 (1977)

16 Müller, O.A., von Werder, K.: Diagnostik bei Hypophysentumoren. Med.Klin. 72,1563 (1977)

17 Hardy, J., Beauregard, H., Robert, F.: Prolactin-secreting pituitary adenomas: Transsphenoidal microsurgical treatment. In: Progress in Prolactin Physiology and Pathology. Robin, C., Harter, M. (eds.), Elsevier/ North Holland Biomedical Press, Amsterdam-New York, p. 361, 1978

18 Blüm, V.: Prolaktin: Phylogenetische Aspekte. Gynäkologe 10, 51 (1977)

19 Nicoll, C.S.: Prolactin. Fed.Proc. 39, 2561 (1980)

20 Cowie, A.T., Forsyth, I.A., Hart, I.C.: Hormonal control of lactation. In: Monographs on Endocrinology. Gross, F., Grumbach, M.M., Labhart, A., Lipsett, M.B., Mann, T., Samuels, L.T., Zander, J.(eds.) Springer Verlag, Berlin.Heidelberg-New York, 1980

21 Rjosk, H.K., Schill, W.B.: Serum prolactin in male infertility. Andrologia 11, 297 (1979)

22 von Werder, K., Fahlbusch, R., Rjosk, H.K.: Hyperprolaktinämie. Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 86 (1980)

23 Landgraf, R., Landgraf-Leurs, M.M.C., Weissmann, A., Hörl, R., von Werder, K., Scriba, P.C.: Prolactin: A diabetogenic hormone. Diabetologia 13, 99 (1977)

24 Eversmann, T., Fahlbusch, R., Rjosk, H.K., von Werder, K.: Persisting suppression of prolactin secretion after long-term treatment with bromocriptine in patients with prolactinomas.
Acta Endocr. 92, 413 (1979)

25 Thorner, M.O., Martin, W.H., Rogol, A.D., Morris, J.L., Perryman, R.L., Conway, B.P., Howard, S.S., Wolfman, M.G., MacLeod, R.M.: Rapid regression of pituitary prolactinomas during bromocriptine treatment.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 51, 438 (1980)

26 McGregor, A.M., Scanton, M.F., Hall, K., Cook, D.B., Hall, R.: Reduction in size of a pituitary tumor by bromocriptine therapy.
N.Engl.J.Med. 300, 291 (1979)

27 Landolt, A.M., Wuthrich, R., Fellman, H.: Regression of pituitary prolactinoma after treatment with bromocriptine.
Lancet I, 1082 (1979)

Lebenslauf

Ich wurde am 21.1.51 als Tochter des Betriebsinspektors Hans Eichinger und seiner Frau Anneliese geb. Brunner in Schwandorf geboren.
Von 1957-62 besuchte ich die Grundschule in Schwandorf, anschließend die Agnes-Bernauer-Schule in Straubing.
Dann trat ich in die Realschule der Ursulinen in Straubing ein und wechselte nach der "Mittleren Reife" auf das Hanns-Seidel-Gymnasium in Amberg über. 1971 legte ich dort die Reifeprüfung ab.
1973 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Universität in München. Während der klinischen Semester arbeitete ich in der [redacted]. Med. Klinik der Universität München auf dem Gebiet der Endokrinologie bei Prof. Dr. von Werder.
Im Wintersemester 1979/80 legte ich das Staatsexamen ab.
Seit Juli 1980 arbeite ich als Assistenzärztin in der Städt. Kinderklinik in Regensburg.